

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 10-004998

(43)Date of publication of application : 13.01.1998

(51)Int.Cl.

C12P 41/00
C07B 57/00
C07C 31/12
C07C 31/125
C07C 41/44
C07C 43/13
// (C12P 41/00
C12R 1:72)
C07M 7:00

(21)Application number : 08-165813

(71)Applicant : MITSUBISHI GAS CHEM CO INC

(22)Date of filing : 26.06.1996

(72)Inventor : HAGIWARA ISAO
YUI TOMOYUKI

(54) PRODUCTION OF OPTICALLY ACTIVE SECONDARY ALCOHOL

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To produce an optically active secondary alcohol useful as a raw material for pharmaceuticals and agrochemical and a raw material for functional materials such as liquid crystal in high productivity by asymmetrically transesterifying a racemic secondary alcohol with a lipase under specific condition, thereby performing the optical resolution of the racemic compound.

SOLUTION: A racemic secondary alcohol expressed by the formula $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m\text{R}$ (m is an integer of 2-8; R is H or a $\leq 4\text{C}$ alkyloxy) is optically resolved by an asymmetric transesterification comprising the reaction with vinyl propionate in the presence of a lipase originated from *Candida antarctica* to effect the selective conversion of the R isomer into a propionic acid ester, the amount of the vinyl ester can be decreased by this process.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 27.05.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number] 3874035

[Date of registration] 02.11.2006

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平10-4998

(43)公開日 平成10年(1998) 1月13日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 1 2 P 41/00			C 1 2 P 41/00	C
C 0 7 B 57/00	3 4 3	7419-4H	C 0 7 B 57/00	3 4 3
C 0 7 C 31/12		9155-4H	C 0 7 C 31/12	
31/125		9155-4H	31/125	
41/44		7419-4H	41/44	

審査請求 未請求 請求項の数6 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平8-165813	(71)出願人	000004466 三菱瓦斯化学株式会社 東京都千代田区丸の内2丁目5番2号
(22)出願日	平成8年(1996)6月26日	(72)発明者	萩原 猪佐夫 茨城県つくば市和台22番地 三菱瓦斯化学株式会社総合研究所内
		(72)発明者	油井 知之 茨城県つくば市和台22番地 三菱瓦斯化学株式会社総合研究所内

(54)【発明の名称】 光学活性2級アルコールの製造法

(57)【要約】

【課題】 ラセミ体の2級アルコールを簡便で経済的な方法にて光学分割する光学活性2級アルコールの製造法を見いだす。

【解決手段】 一般式(1): $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m\text{R}$ (式中、 m は2~8の整数、 R は水素原子または炭素数4以下のアルキルオキシ基である。)で表されるラセミ体の2級アルコールをCandida antarctica 菌由来リパーゼの存在下にプロピオン酸ビニルと反応させ、 R 体を選択的にプロピオン酸エステルとする不斉エステル交換反応により光学分割を行う事の特徴とする光学活性2級アルコールの製造法。

【効果】 リパーゼの活性が高く、使用量が少なく、反応液量が必要最低限となり、極めて経済的で生産性の高い方法で光学活性な2級アルコールを製造できた。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記一般式(1)で表されるラセミ体の2級アルコールを*Candida antarctica* 菌由来リパーゼの存在下にプロピオン酸ビニルと反応させ、R体を選択的にプロピオン酸エステルとする不斉エステル交換反応により光学分割を行う事の特徴とする光学活性2級アルコールの製造法。

一般式(1)： $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m\text{R}$

(式中、mは2～8の整数、Rは水素原子または炭素数4以下のアルキルオキシ基である。)

【請求項2】 該リパーゼが、多孔性アクリル樹脂に固定化された固定化酵素である請求項1記載の光学活性2級アルコールの製造法。

【請求項3】 該リパーゼの使用量が、該一般式(1)のラセミ体の2級アルコール1モルに対して0.1～10g/molである請求項1記載の光学活性2級アルコールの製造法。

【請求項4】 該プロピオン酸ビニルの使用量が、該一般式(1)のラセミ体の2級アルコールに対して0.3～0.6倍モル(反応するエナンチオマーの0.6～1.2倍モル)である請求項1記載の光学活性2級アルコールの製造法。

【請求項5】 該プロピオン酸ビニルが、ヒドロキノンに1～1,000ppm含むものである請求項1記載の光学活性2級アルコールの製造法。

【請求項6】 該不斉エステル交換反応の反応温度が、20～40℃である請求項1記載の光学活性2級アルコールの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明はラセミ体の2級アルコールを簡便で経済的な方法にて光学分割する光学活性2級アルコールの製造法である。本発明の光学活性2級アルコールは、医薬品の原料もしくは液晶等の機能材料の原料として有用な物質である。

【0002】

【従来の技術】酵素を用いる光学分割は以前より研究されており公知技術である。Klibanovらにより有機溶媒中でリパーゼ(豚膵臓由来)を用いる不斉エステル交換反応が見いだされ(A.M. Klibanov et al. J. Am. Chem. Soc. 1985, 106, 7072-7076)、2級アルコールの光学分割に利用されるようになった。例えば、有機溶媒を添加せず、反応させるエステル(トリグリセリド)と2級アルコールとの溶液にリパーゼ(*Pseudomonas*菌由来)を加えて不斉エステル交換反応により2級アルコールを光学分割する方法が開示されている(特開昭62-166898号; 以後、この方法をA法と略す)。

【0003】しかし、不斉エステル交換は、平衡反応であることから逆反応を押さえるためにトリグリセリドを理論量の数倍用いる必要があり、必ずしも経済的な方法

ではなかった。また、特開昭62-166898号の実施例の条件によれば反応時間として36日を要しており、生産性に関して問題であり更なる改良が望まれていた。因みに、平衡反応での逆反応が無視できない条件(反応させるエステルを過剰に用いない条件)にて光学分割を行った場合の問題点については、反応速度論に関する解析がなされており、光学純度の高い製品が得られないと言われている(Charles J. Sih et al. J. Am. Chem. Soc. 1987, -109, 2812-2817)。

10 【0004】上記のごとく、不斉エステル交換反応が平衡反応であることが問題であることから反応させるエステルの種類としてビニルエステルを用いる方法が開発されている(B. Mainilard et al. Tetrahedron Lett., 1987, 28, 953 および Gunter E. Jeromin et al. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7021)。このビニルエステルを用いる反応では、不斉エステル交換で生成する物質が、アセトアルデヒドであることから求核性が小さく逆反応が起きないため不可逆反応となり平衡反応でなくなっている。

20 【0005】Gunter E. Jeromin et al. Tetrahedron Lett., 1991, 32, 7021 (以後、この方法をB法と略す)の条件によれば反応させるエステル量は、2級アルコールに対して1倍モルであり、この量は理論量の2倍であることからA法と比較した場合は、エステルの使用量がかなり削減されている。しかし、この反応では豚膵臓由来のリパーゼを2級アルコール1モルに対して100g使用しており、リパーゼ使用量の削減が望まれていた。

30 【0006】リパーゼ使用量の削減のためには、より高活性なリパーゼを選択すればよいと考えられるが、一般に、リパーゼは、起原菌の種類によって反応性や基質特異性(例えば、エナンチオ選択性)が異なることが知られている(中村薫ら 有機化学協会誌 53巻 668, 1995)。従って、活性が高くてもエナンチオ選択性が小さいリパーゼでは、本発明の目的である2級アルコールの光学分割を達成できない。2級アルコールの光学分割において、高活性でしかも高いエナンチオ選択性を示すリパーゼは、知られていなかった。

【0007】

40 【発明が解決しようとする課題】2級アルコールをリパーゼにより不斉エステル交換で光学分割する方法においては、より経済的に生産性の高い方法で実施するためには、反応させるエステル量を削減する必要があり、これに関しては、ビニルエステルを使用するB法により、かなり改善されている。ところが、このビニルエステルは、不斉エステル交換以外の反応として重合が起きることが知られており、本発明者らの知見でも反応時間が長くなると重合によりビニルエステルが減少する事が確認された。

50 【0008】このためB法の条件では、ビニルエステルを理論量の2倍用いている。しかし、ビニルエステルを

過剰に用いることは、液量が多くなり生産性が下がるばかりではなく、反応率を監視しなければ反応が進みすぎてしまい生成するエステルの光学純度は低下してしまう。また、B法では、2級アルコールに対して豚肝臓由来のリパーゼを100g/mol使用して、重合反応が少ない反応時間で不斉エステル交換反応を完結させている。

【0009】従って、重合反応が無視できる反応時間で不斉エステル交換反応を完結させれば、ビニルエステルの使用量を削減できるはずである。しかし、リパーゼの必要量が多い事は、次に示す2つの問題がある。

- (1)、リパーゼを回収する際に回収率は同じであっても相対量としては、大きく不経済となる。
- (2)、リパーゼを回収再利用するに伴い活性低下した分を新たに補給して同じ活性に保つ必要があるが、この場合リパーゼの総重量は、使用回数に伴って増加する。ところが、生産性を上げるためにビニルエステル量を削減した場合、反応液量が少なく、リパーゼを分散するに十分な液量が得られなくなる。

【0010】

【課題を解決するための手段】上記のような問題点を鑑み、本発明者らはリパーゼによる不斉エステル交換反応により2級アルコールを光学分割する方法について鋭意検討を重ねた。その結果、驚くべき事に、反応させるエステルとしてプロピオン酸ビニルを用いた場合に、*Candida antarctica* 菌由来のリパーゼは、リパーゼのグラム当たりの反応活性が極めて高く、更にエナンチオ選択性に関しても優れていることを見いだした。更に、少量のヒドロキノンを追加することで不斉エステル交換反応を阻害することなく重合反応を押さえることができることを見だし、経済的で生産性の高い2級アルコールの光学分割方法を完成するに至った。

【0011】すなわち、本発明は、下記一般式(1)で表されるラセミ体の2級アルコールを*Candida antarctica* 菌由来リパーゼの存在下にプロピオン酸ビニルと反応させ、R体を選択的にプロピオン酸エステルとする不斉エステル交換反応により光学分割を行う事の特徴とする光学活性2級アルコールの製造法である。

一般式(1)： $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-(\text{CH}_2)_m\text{R}$

(式中、mは2～8の整数、Rは水素原子または炭素数4以下のアルキルオキシ基である。)

【0012】本発明で使用するリパーゼは、*Candida antarctica* 菌由来のリパーゼである。このリパーゼとしては、アクリル樹脂に固定化された固定化酵素としてノボルディスク社より市販されているもの(以下、このリパーゼを「固定化リパーゼ」と記す)が好適である。この固定化リパーゼは、2級アルコールの光学分割能を有する事で知られている豚肝臓リパーゼ、*Pseudomonas* 菌リパーゼに比べて反応活性が極めて高く、少量であっても高い反応速度が得られる。従って、ラセミアルコールと必要量のプロピオン酸ビニルからなる溶液でも分散

拌することができ、リパーゼを分散させるために溶媒を添加する必要がなくなった。よって、液量が少なく極めて生産性の高い反応条件が設定可能となった。

【0013】本発明を実施するには、ヒドロキノンを含有するプロピオン酸ビニルとラセミアルコールとからなる混合液に、固定化リパーゼを加えて攪拌することにより容易に行うことができる。固定化リパーゼの量は、反応速度と正比例関係にあることから反応時間の設定により適宜選択される。因みに、25℃において20時間で反応を完結させる条件としては、1.0g/モルが目安であり、固定化リパーゼの使用量に対応して反応完結時間が決定される。

【0014】通常、生産性と経済的な観点から固定化リパーゼの使用量は、2級アルコールに対して0.1～10g/モルの範囲が好ましい。ここで、反応完結とは、ラセミアルコール中のR体アルコールのほぼ全量が反応した時点であり、ラセミアルコール基準で約50%の反応率を意味する。また、プロピオン酸ビニルの使用量が、理論量よりも少ない場合(ラセミアルコールの1/2以下の場合)には、プロピオン酸ビニルのほぼ全量が消費された時点の意味する。なお、固定化リパーゼの使用量の単位である(g/モル)とは、ラセミアルコール1モル当たり使用する固定化リパーゼの重量である。

【0015】プロピオン酸ビニルは、不斉エステル交換反応中の重合を防止するためにヒドロキノンを添加して使用するのが好適である。ヒドロキノンの添加量は、反応時間の設定により1～1,000ppmの範囲で適宜選択される。例えば、反応時間が20時間以内では1～10ppmの添加でも重合を十分に防止できる。しかし、100時間以上の反応時間の場合には、1,000ppmの添加が望ましい。また、ヒドロキノンは1,000ppm以上添加することも可能であるが、重合を防止する能力としては、差がないので無意味である。

【0016】プロピオン酸ビニルの使用量は、理論量がラセミアルコールに対して0.5倍モル(R体アルコールに対して1倍モル)である。しかし、R体アルコールのほぼ全量を反応させる場合は、反応末期での反応速度の低下を防止するためには0.6倍モル程度まで使用する事が望ましい。因みに、0.6倍モル以上使用しても反応速度は、向上しない。一方、生成するR体のプロピオネートを高い光学純度で得る場合には、反応率が低い反応時間で反応を停止させる方法が一般的である。このような場合には、プロピオン酸ビニルを0.3倍モル程度用いることにより、自動的に約30%の反応率(R体基準では、60%の反応率)で反応を停止させることが可能であり、反応率を常に監視することなく実施可能である。

【0017】反応温度は、所望の反応速度と製品の光学純度により0～70℃の範囲で適宜選択する。これは、70℃までは反応温度の上昇に伴い反応速度が増加するが、逆にエナンチオ選択性が多少低下するためであり、例え

ば、70℃で反応を行った場合には、短時間で反応を完結させることができるが、生成するR体のプロピオン酸エステルの光学純度は、低温で反応した場合に比べて多少低下する。通常、十分な反応速度でエナンチオ選択性の良好な範囲として、20～40℃で不斉エステル交換反応を行うことが好適である。

【0018】次に、不斉エステル交換反応後に、各エナンチオマーを分離する方法について説明する。不斉エステル交換反応が終了した時点で濾過により固定化リパーゼを分離し、この濾液を蒸留することによりS体アルコールとR体のプロピオン酸エステルが得られる。このR体のプロピオン酸エステルは、通常のアルカリ加水分解を行うことによりR体アルコールにすることができる。

【0019】

【発明の効果】本発明の効果としては、使用するリパーゼの活性が高いため使用量が少なく済み、リパーゼを分散するための溶媒を添加する必要がなくなった。また、プロピオン酸ビニルの重合による損失がないことから使用するプロピオン酸ビニルの量は、ほぼ理論量で十分となり、経済性が向上した。更に、プロピオン酸ビニルの使用量により不斉エステル交換反応の反応率を制御することが可能となった。これらの結果、反応液量が必要最低限となり、極めて経済的で生産性の高い方法で光学活性な2級アルコールを製造できるようになった。

【0020】

【実施例】次に、本発明の方法を実施例と比較例により更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

実施例1： 光学活性sec-ヘキサノールの製造

(1) 不斉エステル交換反応。

ラセミ体のsec-ヘキサノール 1,022g(10mol)に、プロピオン酸ビニル 601g(6mol) およびヒドロキノン 0.006gを加え、最後にリパーゼ(Novozym 435: ノボルディスク社製) 10gを加えて、25℃で攪拌して20時間不斉エステル交換反応を行った。

【0021】20時間での反応率は、50.5%であり、この*

経時変化

反応時間 (hrs)	プロピオネート			未反応アルコール		
	R体	S体	光学純度	R体	S体	光学純度
0	0.0 %	0.00 %		50 %	50 %	0.0 %ee
1	12.9 %	0.03 %	99.5 %ee	37.1 %	50.0 %	14.8 %ee
2	22.8 %	0.06 %	99.5 %ee	27.2 %	49.9 %	29.5 %ee
3	29.3 %	0.10 %	99.3 %ee	20.7 %	49.9 %	41.4 %ee
5	38.9 %	0.18 %	99.1 %ee	11.1 %	49.8 %	63.6 %ee
7	43.9 %	0.20 %	99.1 %ee	6.10 %	49.8 %	78.2 %ee
18	49.8 %	0.53 %	97.9 %ee	0.22 %	49.5 %	99.1 %ee
20	49.9 %	0.59 %	97.7 %ee	0.13 %	49.4 %	99.5 %ee

【0025】この経時変化を一次反応式に従ってプロットすると直線関係となり、反応速度は各エナンチオマーの濃度に対して1次であることが判った。

* 時点で、濾過によりリパーゼを除去し、濾液を 100mmHg で蒸留して、沸点=85℃にてS体のsec-ヘキサノール 408g (収率=80%、純度=99.7%、光学純度=99.5%ee)、沸点=106℃にてR体のsec-ヘキシルプロピオネート 593g(収率=75%、純度=99.8%、光学純度=97.5%ee)をそれぞれ得た(今後、この不斉エステル交換で生成する原料アルコールに対応するプロピオン酸エステルを単にプロピオネートと略し、各エナンチオマーに対しては、それぞれR体、S体を付けて表す)。

【0022】また、蒸留の分離不十分による混合留として、S体sec-ヘキサノール/R体プロピオネート=35%/65%からなる留分を 211g 回収した。更に、上記のR体sec-ヘキシルプロピオネート 593g を、アルカリ加水分解してR体sec-ヘキサノール 337g(収率=88%、純度=99.7%、光学純度=97.3%ee)を得た。なお、生成物の同定は、NMRスペクトルによる構造解析により市販品と同一であることにより確認した。また、光学活性体であることは旋光度を測定する事により確認した。光学活性アルコールの光学純度の測定は、ビリジン/無水酢酸によりアセテートに変換後、光学活性体分析用ガスクロマトグラフ (CP Cyclohex β 230M) で分析して、そのピーク面積比より求めた。

【0023】(2) 経時変化の測定。上記(1)で行った不斉エステル交換反応を追跡する事により、リパーゼの活性とエナンチオ選択性を測定することができる。以下に、その方法を説明する。反応追跡は、反応液の一部(約 0.2ml(ミリリットル))を取り、無水酢酸/ビリジンを各1ml加えて、未反応の2-ヘキサノールをアセテートに変換して、この溶液を光学活性体分析用ガスクロマトグラフ (CP Cyclohex β 230M) で分析した。この分析により、不斉エステル交換されたR体はプロピオネートとして、また未反応のアルコールはアセテートとして各エナンチオマーの組成が測定できた。結果を表1に示した。

【0024】

【表1】

一次反応式 : $\ln(C/Co) = -kt$

C: 時間 t における濃度、Co: 初期濃度、k: 反応速度定

数、t: 反応時間そして、傾きより R体の反応速度定

数 = 0.30 hr⁻¹

S体の反応速度定数 = 0.0006 hr⁻¹

が求まり、R体/S体の反応速度差で表されるエナンチオ選択性 (E 値) は、E = 494 であった。この経時変化の測定結果と1次反応速度式に従ったプロットの結果を図1および図2に示した。

【0026】実施例2： プロピオン酸ビニル量による反応速度の影響。

ラセミ体のsec-ヘキサノール 10.2g(0.1mol)とプロピオン酸ビニル (ヒドロキノンを含む1,000ppm含有) 3g(0.03mol) の混合液にNovozym 435 を 0.1g 加えて25℃において不斉エステル交換反応を行った。実施例1と同様にして反応の経時変化を測定した結果、R体の反応速度定数 = 0.31hr⁻¹であった。

【0027】又、3時間反応後の反応率は、ラセミ体のsec-ヘキサノールに対して26% (R体基準で52%) であり、プロピオネートの光学純度は、99.5%eeであった。そして、24時間反応後の反応率は、29%であり、プロピオネートの光学純度は、99.3%eeであった。一般に、生成するプロピオネートを極めて高い光学純度で得る場合には、反応率を随時監視して光学純度が下がる前に反応を停止する必要がある。しかし、本発明の方法では、プロピオン酸ビニルの量で反応率を制御することが可能であり、反応率を随時監視する必要がなく実施可能であった。

【0028】参考例1： プロピオン酸ビニル量が過剰なリバーゼ量と反応速度の関係

	実施例3	実施例1	実施例4
Novozyme 435 使用量	0.01 g	1 g	10 g
ラセミアルコール基準の倍率	0.1 g/mol	1.0 g/mol	10 g/mol
反応時間 (hrs)	120	20	2
反応率 (ラセミアルコール基準)	47.9 %	50.5 %	50.5 %
S体アルコールの光学純度	90.4 %ee	99.5 %ee	99.4 %ee
R体アルコールの光学純度	98.4 %ee	97.7 %ee	97.4 %ee
エナンチオ選択性 (E)	400	494	475
R体反応速度	0.025 hr ⁻¹	0.30 hr ⁻¹	3.1 hr ⁻¹
相対反応速度	0.084	1 (基準)	10.3
Novozym435相対使用量	0.1	1 (基準)	10

【0031】比較例2： ヒドロキノンを添加しない反応。

実施例3におけるヒドロキノン 1,000ppm 含有のプロピオン酸ビニルの代わりにヒドロキノンを含まないプロピオン酸ビニルを 6g 用いて、実施例3と同様にして不斉エステル交換反応を行い、同様に反応の経時変化を測定した。20時間後の反応率は18%であり、この時点での反応速度定数は、0.023 hr⁻¹であった。しかし、120時間反応させた時点での反応率は、27%と実施例3に比べて反応率が低いものであった。また、この時点でのプロピオン酸ビニルの存在量をガスクロマトグラフで分析したところ、初期添加の11%しか含まれておらず、不斉エ

* 剰の場合。

実施例2のプロピオン酸ビニルの量を10g(0.1mol)(ラセミ体のsec-ヘキサノールに対して1倍モルであり、理論量の2倍モル) 用いた以外は、実施例2と全く同様に不斉エステル交換反応を行い、実施例1と同様にして反応の経時変化を測定した。R体の反応速度定数は、0.3 hr⁻¹であり、実施例1と変化なく、プロピオン酸ビニルを過剰に用いても反応速度の上昇は見られなかった。従って、R体アルコールのほぼ全量を反応させるに必要なプロピオン酸ビニル量は、実施例1で使用した様に、ラセミアルコール基準の0.6倍モル (R体アルコール基準で1.2倍モル) で十分であり、これ以上の使用量は無意味であった。

【0029】実施例3、4： リバーゼ使用量と反応速度の関係。

ラセミ体のsec-ヘキサノール 10.2g(0.1mol)とプロピオン酸ビニル (ヒドロキノンを含む1,000ppm含有) 6g(0.06mol) の混合液に Novozym 435を表2に示す量を添加して、25℃において不斉エステル交換反応を行った。実施例1と同様にして反応の経時変化を測定し、反応速度を測定した。結果を表2に示した。表2から反応速度は、Novozyme 435の使用量にほぼ正比例の関係にあり、Novozyme 435の使用量により任意の反応完結時間が設定可能であることが分かる。

【0030】

【表2】

テル交換以外に消費されていることが判った。更に、この反応液をヘキサンに加えたところポリ酢酸ビニルが析出した。従って、プロピオン酸ビニルは、重合により減少していたことが判った。

【0032】実施例5： 反応温度による反応速度とエナンチオ選択性の違い。

ラセミ体のsec-ヘキサノール 10.2g(0.1mol)とプロピオン酸ビニル (ヒドロキノンを含む1,000ppm含有) 6g(0.06mol) の混合液に Novozym 435を 0.1g 加えて、表3に示す反応温度にて不斉エステル交換反応を行った。そして、実施例1と同様にして反応の経時変化を測定し、反応速度とエナンチオ選択性を求めた。各温度における結

果を表3に示した。70℃までは、反応温度が高いほど反応速度が速くなるが、R体/S体の反応速度差で表されるエナンチオ選択性は低下した。70℃で4時間反応させた時に、反応率=50%であり、光学純度は、S体=97% ee、R体=94% eeとなった。これに対して、10℃で35時*

* 間反応させた時の反応率は、50%と同じであるが、光学純度は、S体=98.7% ee、R体=98.5% eeであった。

【0033】

【表3】

反応温度による影響

反応温度 (°C)	反応速度定数 (hr ⁻¹)		エナンチオ 選択性
	R体	S体	
80	1.09	0.008	140
70	1.11	0.007	153
60	0.82	0.004	196
50	0.56	0.002	241
40	0.41	0.0014	289
30	0.36	0.0009	402
20	0.24	0.0004	587
10	0.14	0.0002	729

【0034】実施例6～12

実施例1のラセミ体のsec-ヘキサノールの代わりに、表4に示す各ラセミアルコールを用いた以外は、実施例1と同様にプロピオン酸ビニル及びNovozym 435を使用して不斉エステル交換反応を行った。実施例1と同様に経時変化を測定して反応速度定数およびエナンチオ選択性を求めた。得られた結果を表4にまとめて示した。また、反応終了後、Novozym 435を濾別し、濾液を蒸留することにより対応するS体アルコールおよびR体プロピオ

※オネートを得た。但し、実施例6および実施例11は、反応スケールを実施例1の1/100(0.1molスケール)で行い、経時変化の測定のみを行った。各実施例における結果を表4、5にまとめて示した。また、実施例12における(+)-R-7-エトキシ-2-ヘプタノールのNMRスペクトルを表6に示した。

【0035】

【表4】

各アルコールにおける光学分割(1)

	実施例6	実施例7	実施例1	実施例8
ラセミアルコール種類(略号)	sec-BtOH	sec-PtOH	sec-HxOH	sec-HpOH
反応速度定数 R体	0.23	0.33	0.30	0.31
(hr) ⁻¹ S体	0.045	0.014	0.0006	0.0006
エナンチオ選択性(E値)	5	230	494	517
反応時間(hrs)	7	20	20	20
ラセミアルコール基準反応率(%)	53	51	50	50
光学純度 R体プロピオネート	49.1	94.5	97.5	97.6
(%ee) S体アルコール	55.9	99.7	99.5	99.6
旋光度(S体アルコール)(°)	—	+11.1	+9.6	+8.4
R体プロピ 沸点(°C/mmHg)	—	114/250	106/100	106/50
オネート 収量(g)	—	562	593	629
収率(%)	—	75	75	73
S体アルコ 沸点(°C/mmHg)	—	88/250	85/100	88/50
ール 収量(g)	—	357	408	436
収率(%)	—	81	80	73

注) sec-BtOH: sec-ブタノール

sec-PtOH: sec-ペンタノール

sec-HxOH: sec-ヘキサノール

sec-HpOH: sec-ヘプタノール

旋光度(S体アルコール): $[\alpha]^{25}_D$ (neat)

R体プロピオネート及びS体アルコールの収率: ラセミアルコール中の各エナンチオマーを基準にした収率

【0036】

★ ★【表5】

各アルコールにおける光学分割(2)

実施例9 実施例10 実施例11 実施例12

11		12	
ラセミアルコール種類 (略号)	sec-OctOH	sec-NnOH	sec-DcOH
反応速度定数 R体	0.24	0.26	0.25
(hr) ⁻¹ S体	0.0003	0.0004	0.0010
エナンチオ選択性 (E 値)	872	663	256
反応時間 (hrs)	24	24	20
ラセミアルコール基準反応率 (%)	50	50	51
光学純度 R体プロピオネート	98.7	98.1	96.1
(% ee) S体アルコール	99.4	99.6	98.8
旋光度 (S体アルコール) (°)	+7.9	+7.4	—
R体プロピ 沸点 (°C/mmHg)	111/30	110/15	—
オネート 収量 (g)	652	761	—
収率 (%)	70	76	—
S体アルコ 沸点 (°C/mmHg)	94 /30	95 /15	—
ール 収量 (g)	469	519	—
収率 (%)	72	72	—

注) sec-OctOH : sec-オクタノール sec-NnOH : sec-ノナノール
 sec-DcOH : sec-デカノール Me52OH : 7-エトキシ-2-ヘプタノール
 旋光度 (S体アルコール) : $[\alpha]^{25}_D$ (neat)
 R体プロピオネート及びS体アルコールの収率 : ラセミアルコール中の各
 エナンチオマーを基準にした収率

【0037】

* * 【表6】

(+)R-7-エトキシ-2-ヘプタノールのNMRスペクトル

CH₃ CH (OH) CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ CH₂ OCH₂ CH₃
 a b c d e f g h i j

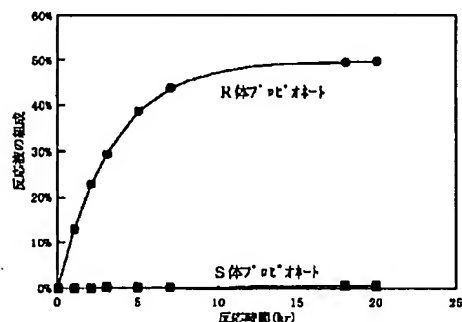
δ =	1.19	3 H, d	(対応H : a)
	1.20	3 H, t	(対応H : j)
	1.3 ~ 1.7	8 H, m	(対応H : d, e, f, g)
	3.4 ~ 3.5	4 H, m	(対応H : h, i)
	3.7 ~ 3.9	1 H, m	(対応H : b)

【図面の簡単な説明】

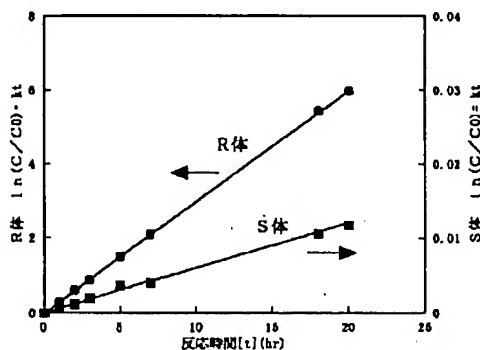
【図1】実施例1の不斉エステル交換反応における各反応時間での各成分の組成比を示した経時変化のグラフである。

※【図2】実施例1の不斉エステル交換反応における組成変化を一次反応式に従ってプロットしたグラフであり、直線関係にあることから反応が一次反応であることを示している。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 43/13		7419-4H	C 0 7 C 43/13	A
//(C 1 2 P 41/00				
C 1 2 R 1:72)				
C 0 7 M 7:00				